

# 一過性虚血・再灌流後の心臓交感神経機能と $\beta$ 受容体密度に対するアンジオテンシンII受容体拮抗薬の効果

加藤 文一<sup>\*</sup>      能澤 孝<sup>\*</sup>      野々村 誠<sup>\*</sup>  
五十嵐典士<sup>\*</sup>      中舘 照雄<sup>\*</sup>      松木 晃<sup>\*</sup>  
井川 晃彦<sup>\*</sup>      麻野井英次<sup>\*</sup>      井上 博<sup>\*</sup>

## 【背景と目的】

我々はこれまで、一過性心筋虚血再灌流後に心臓交感神経機能障害とともに $\beta$ 受容体密度の低下が生じることを報告してきた。交感神経機能障害の程度は2週間後が最も強く、回復には1ヶ月以上を要した。一方、 $\beta$ 受容体密度の低下は虚血再灌流後1週間でほぼ回復した。また、アンジオテンシンIIは交感神経終末からのノルエピネフリン (NE) 放出を促進することが知られている。それ故、アンジオテンシンII受容体拮抗薬は虚血による交感神経機能障害や $\beta$ 受容体密度の低下を軽減する可能性が考えられる。そこで、今回我々はラット虚血再灌流心において、アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (Valsartan) が心臓交感神経機能および $\beta$ 受容体密度に及ぼす影響について検討した。

## 【方法と対象】

対象は12週齢の雄のウイスターラットで左冠動脈を15分間結紮後再灌流し虚血心筋を作製した。ラットはグループ1をピークル、Valsartanを再灌流直前に2mg/kg静注するグループ2、結紮10分前に同量を静注するグループ3に分類した。虚血再灌流3日後に心臓交感神経機能を<sup>125</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) で、 $\beta$ 受容体密度を<sup>125</sup>I-cyanopindolol (ICYP) で評価した。心臓摘出の3時間前にMIBGを、1時間前にICYPを静注し、定量的2核種同時オートラジオグラフィー法でそれぞれの集積を算出した。関心領域は乳頭筋レベルの短軸切片で左室前壁に虚血部、中隔に遠隔部 (非虚血部) をそれぞれ中心角60度の弧状に設定した。また、虚血再灌流心において本法による $\beta$ 受容体密度評価の妥当性を検討するために、再灌流3日後に心筋細胞膜成分を用いて $\beta$ 受容体の最大結合能およびその親和性を測定した。さらに虚血再灌流時に心臓マイクロダイアリス法で虚血部の細胞間隙NE濃度を測定した。

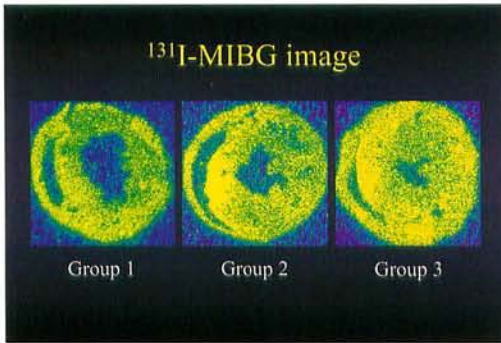
## 【結 果】

虚血再灌流3日後のMIBGオートラジオグラフィーを左から順にグループ1, 2, 3の順で示す。グループ1では虚血部、遠隔部とも集積が低下していたがグループ3はグループ1と比較して虚血部、遠隔部とも集積が改善した (図1)。MIBG心集積は虚血部も遠隔部もグループ1が最も低値で、グループ3でそれぞれ有意に改善していたが集積比でみると3グループ間に差は見られなかった (図2)。次にMIBGと同じ切片を用いたICYPオートラジオグラフィーを左から順にグループ1, 2, 3の順で示す。グループ1では虚血部の集積が低下しているが、グループ3では集積が改善した (図3)。ICYP心集積は虚血部、遠隔部のいずれにおいてもグループ1が最も低値であったが、グループ3で集積がいずれも有意に改善し、集積比でもグループ3で有意な改善が見られた (図4)。心筋細胞膜成分の結合実験から得られた $\beta$ 受容体最大結合能は遠隔部と比較して虚血部で有意に低下し、解離定数には差がみられなかった。このことからオートラジオグラフィーから求めたICYP集積の低下は $\beta$ 受容体密度の低下を反映することが確認された (図5)。マイクロダイアリス法による細胞間隙NEレベルは、虚血前でのNEピークは小さく虚血時にはNEピークが著明に増大した。Valsartanを虚血前に投与すると、虚血時のNEピークは低下した (図6)。

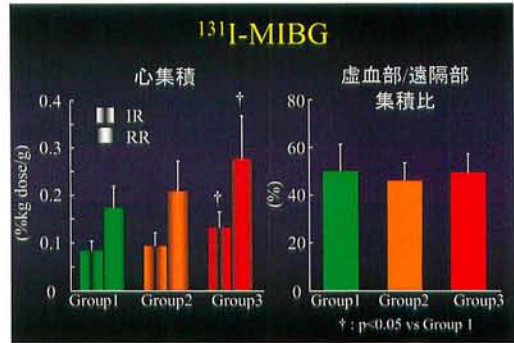
## 【結 語】

アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (Valsartan) は一過性虚血再灌流後の心臓交感神経機能障害と $\beta$ 受容体密度の低下を軽減した。Valsartanのこの効果は主に虚血時のAT1受容体活性を抑制し、NEの放出を抑制したことによると考えられた。

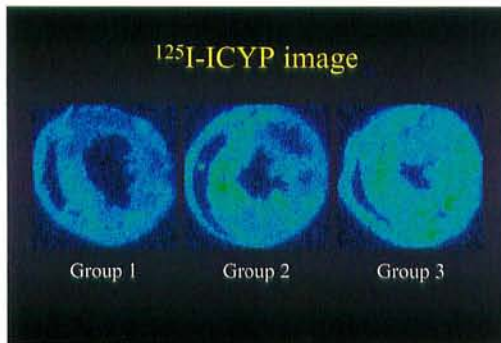
<sup>\*</sup>富山医科薬科大学 第二内科



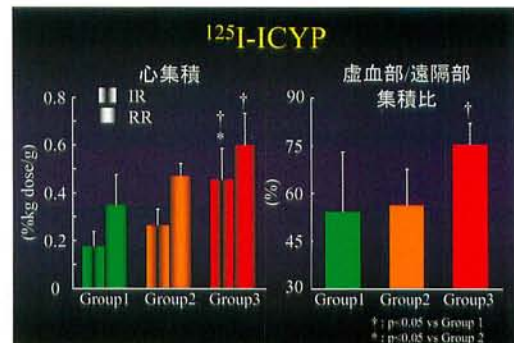
▲図1 MIBGオートラジオグラフィー



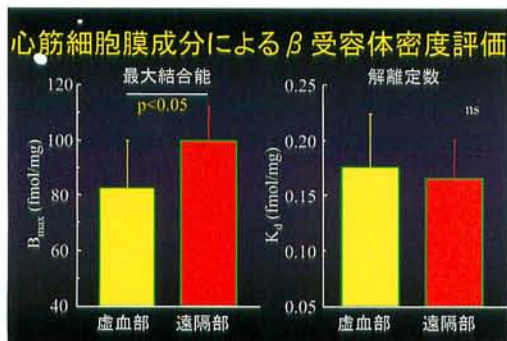
▲図2 MIBG心集積と遠隔部に対する虚血部の集積比



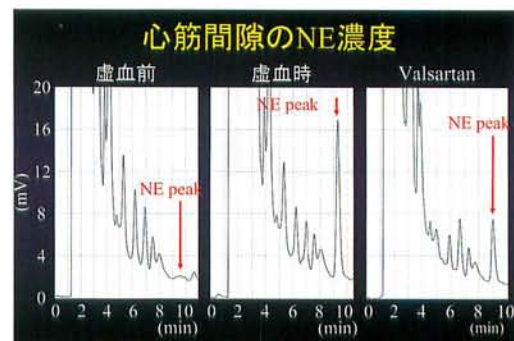
▲図3 ICYPオートラジオグラフィー



▲図4 ICYP心集積と遠隔部に対する虚血部の集積比



▲図5 虚血再灌流3日後のβ受容体の最大結合能と解離定数



▲図6 心筋細胞間隙NE濃度